



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

2 Offenlegungsschrift  
10 DE 44 16 812 A 1

51 Int. Cl. 5:  
A 61 K 9/16  
A 61 K 47/30

2 Aktenzeichen: P 44 16 812.8  
2 Anmeldetag: 13. 5. 94  
4 Offenlegungstag: 17. 11. 94

DE 44 16 812 A 1

30 Unionspriorität: 32 33 31  
15.05.93 GB 9310030

71 Anmelder:  
Société de Conseils de Recherches et  
d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.), Paris, FR

74 Vertreter:  
Abitz, W., Dipl.-Ing.Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.;  
Gritschneider, M., Dipl.-Phys.; Frhr. von  
Witzgenstein, A., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat.; Morf, J.,  
Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 81679  
München

72 Erfinder:  
Ruiz, Jean-Marc, Vernouillet, FR

54 Verfahren zur Herstellung trocken verarbeiteter Teilchen, so erhaltene, trocken verarbeitete Teilchen und  
pharmazeutische Präparate, die solche Teilchen enthalten

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung trocken verarbeiteter Teilchen von im wesentlichen kugeliger Form, die aus einem aktiven Bestandteil bestehen, der in ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt eingebaut ist, wobei das genannte Verfahren umfaßt Zumischen unter Rühren des genannten biokompatiblen Polymeren und des genannten aktiven Bestandteils in eine nicht mischbare homogene viskose Trägerphase, wobei der genannte aktive Bestandteil und das biokompatible Polymere in der genannten homogenen flüssigen Trägerphase unlöslich sind, anschließend Beibehalten des Rührens bis zur Bildung der biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und bis zum vollständigen Einbau des aktiven Bestandteils in dieselben, wobei die Verarbeitungstemperatur oberhalb der Glasstemperatur des biokompatiblen Polymeren liegt, und schließlich Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen. Die Erfindung betrifft ferner die so erhaltenen trocken verarbeiteten Teilchen und pharmazeutische Präparate, die solche Teilchen enthalten.

DE 44 16 812 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung trocken verarbeiteter Teilchen, die einen aktiven Bestandteil in einem Gemisch mit einem biokompatiblen Polymeren umfassen. Die Erfindung betrifft ferner die so erhaltenen, trocken verarbeiteten Teilchen und pharmazeutische Präparate, die solche Teilchen enthalten. In dieser Beschreibung wird die Bezeichnung "aktiver Bestandteil" in der Bedeutung irgendeiner therapeutisch aktiven Substanz oder eines therapeutisch aktiven Gemisches verwendet, das dem Menschen oder weiteren Tieren zu einem diagnostischen Zweck, zur Heilung, Linderung, Behandlung oder Prävention einer Krankheit verabreicht werden kann. Die Bezeichnung "Polymer" wird so verwendet, daß sie Homopolymere, Copolymere oder eine Kombination davon umfaßt. Schließlich können "trocken verarbeitete Teilchen" als Teilchen verstanden werden, die erfindungsgemäß hergestellt worden sind, worin kein Bestandteil der genannten Teilchen in irgendeinem Lösungsmittel, das vor der Gewinnung der genannten Teilchen entfernt werden sollte, aufgelöst werden muß.

Teilchen oder Mikroteilchen, die ein oder mehrere aktive Bestandteile enthalten, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten sind gut bekannt. Wenn die Herstellung solcher Mikroteilchen die Suspension oder Lösung eines Polymeren in einem Lösungsmittel umfaßt, enthalten die so erhaltenen Mikrokapseln im allgemeinen (wenigstens) Spuren der bei ihrer Verarbeitung verwendeten Lösungsmittel. Dies kann für bestimmte therapeutische Anwendungen hinderlich sein. Wenn die Herstellung solcher Mikroteilchen Extrusion und/oder Mahlen umfaßt, so zieht dies die Bildung von Teilchen mit unregelmäßigen äußeren Oberflächen nach sich. Das Vorliegen eines aktiven Bestandteils auf den äußeren Oberflächen und die Unregelmäßigkeit der genannten Oberflächen erlauben keine exakte Kontrolle des Durchbrucheffektes im Falle von Mikroteilchen, die so ausgelegt sind, daß sie eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteils über einen zuvor festgelegten Zeitraum freisetzen.

Einige Verfahren zur Herstellung von Teilchen ohne Verwendung eines Lösungsmittels und von Extrusions- und/oder Mahltechniken sind außerdem bekannt. Beispielsweise umfaßt das Verfahren gemäß der Patentanmeldung WO92/21326 die Umwandlung eines Gemisches aus einem Arzneimittel und biokompatiblen Polymeren durch Erhitzen zu einer intermediären flüssigen Phase, wobei die genannte flüssige Phase auf eine temporäre Matrix gegossen wird, die aus Kristallen besteht, die flüssige Phase durch Kühlen in eine feste Phase umgewandelt wird und die Matrix anschließend von der festen Phase durch Waschen entfernt wird. Die feste Phase befindet sich somit in einer Form, die Abdrücke der Struktur der temporären Matrixkristalle umfaßt. Folglich sind die so erhaltenen Teilchen, die mit unregelmäßiger äußerer Oberfläche vorliegen, offensichtlich nicht kugelig und stellen keine der für eine genaue Freisetzungskontrolle erforderlichen Eigenschaften bereit.

Ein weiteres Verfahren, das Hot-Melt-Einkapselung genannt wird, wurde studiert und beschrieben (siehe beispielsweise E. Mathiowitz und R. Langer, Journal of controlled Release, 5 (1987) 13-22). Das Verfahren umfaßt das Mischen eines Arzneimittels und eines geschmolzenen Polymeren, anschließend das Suspendieren des genannten Gemisches in einem nicht mischbaren Lösungsmittel des ausgewählten Polymeren und des

Arzneimittels. Nach der Stabilisierung der so erhaltenen Emulsion wird sie bis zur Verfestigung des Kernmaterials gekühlt. Jedoch ist gemäß diesem Verfahren das verwendete Polymere nur ein Polymer mit einem niedrigen Schmelzpunkt, d. h. 70-80°C oder niedriger, oder wenn ein Polymer mit einem höheren Schmelzpunkt beteiligt ist, muß das genannte Polymere mit einem Weichmacher kombiniert werden, um den Schmelzpunkt bis zu einer Temperatur zu erniedrigen, bei der das Verfahren durchgeführt werden kann. Somit ist es unmöglich, Teilchen zu erhalten, die nur das Arzneimittel und nur ein hochschmelzendes Polymer umfassen. Die Umstellung eines solchen Verfahrens auf eine hohe Verarbeitungstemperatur, um beispielsweise das genannte Verfahren mit einem reinen Polymeren anzuwenden, das einen hohen Schmelzpunkt aufweist, führt zu einem Verkleben der Bestandteile und zu einer möglichen Zersetzung des Arzneimittels. Ferner besitzen die so erhaltenen Mikrokügelchen eine körnige äußere Oberfläche, und der niedrige Schmelzpunkt des verwendeten Polymeren kann bei der Lagerung und Konservierung der genannten Mikrokügelchen hinderlich sein.

Das Verfahren gemäß der britischen Patentbeschreibung Nr. 2246514 ermöglicht es, durch eine geeignete Behandlung in einem Gel Teilchen, die durch herkömmliche, in der pharmazeutischen Technik gut bekannte Verfahren hergestellt worden sind, durch Extrusion und Mahlen in eine im wesentlichen kugelige Form umzuwandeln, während der aktive Bestandteil aus dem äußeren Überzug entfernt wird. Die so erhaltenen Teilchen, die ohne Verwendung irgendwelcher Lösungsmittel trocken verarbeitet werden, werden Mikrokügelchen genannt. Diese Teilchen von im wesentlichen kugelförmiger Form, bei denen der aktive Bestandteil auf dem äußeren Überzug fehlt, ermöglichen eine verzögerte Freisetzung einer wirksamen Menge des aktiven Bestandteils im Verlauf eines zuvor festgelegten Zeitraums mit einer guten Kontrolle der Freisetzung und des Durchbrucheffektes. Obwohl dieses bisherige Verfahren insofern sehr zufriedenstellend ist, daß die Produkte im Vergleich mit dem Ausgangsmaterial stark verbessert werden, besitzt das genannte Ausgangsmaterial den Nachteil einer geringeren Reinheit hinsichtlich des aktiven Bestandteils, beispielsweise eines Peptids, das im allgemeinen gegenüber Extrusion und Mahlen sehr anfällig ist. Solche Behandlungen sind, was die Reinheit betrifft, im allgemeinen schädliche Schritte, die damit um etwa 1-5% verringert wird. Werden die hohen Kosten des Peptidmaterials und die möglichen Nachteile hinsichtlich des Vorliegens von Zersetzungsprodukten in dem Arzneimittel in Betracht gezogen, so ist dieser Punkt wichtig.

Werden solche Mikrokügelchen ferner aus Teilchen erhalten, die durch Extrusion oder Mahlen hergestellt worden sind, so liegt die Kernkonzentration der genannten Mikrokügelchen im allgemeinen unter 10%. Das Verfahren kann angewendet werden, um Mikrokügelchen, die eine Kernkonzentration von über 10% aufweisen, zu erhalten, jedoch mit einem wesentlichen Verlust des aktiven Bestandteils während der Verarbeitung. Aufgrund der Krümeligkeit der Stränge kann das Verfahren nicht angewendet werden, um Mikrokügelchen zu erhalten, die eine Kernkonzentration von über 15% aufweisen. Unter Umständen kann es darum wünschenswert sein, Teilchen mit einer Kernkonzentration über 15% herzustellen.

Erfindungsgemäß wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Teilchen bereitgestellt, bei dem die Nachteile, die bei den bisherigen Verfahren beschrie-

benen Techniken auftreten, vermieden werden können. Im Vergleich zu den Verfahren der oben zitierten britischen Patentschrift wird das erfindungsgemäße Verfahren ohne Verwendung von hergestellten Teilchen, jedoch ausschließlich unter Verwendung der Bestandteile der Mikrokügelchen und einer Trägerphase als Ausgangsmaterialien und als Techniken nur Aufheizen/Abkühlen und Rühren durchgeführt. Herkömmliche Techniken, wie trockenes Vermischen, Extrusion und Mahlen, sind nicht mehr notwendig. Das erfindungsgemäße Verfahren kann durchgeführt werden, um Mikrokügelchen mit einer Kernkonzentration von 1, 5, 10, 15% oder mehr zu erhalten.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Teilchen besitzen ohne den aktiven Bestandteil auf dem äußeren Überzug im wesentlichen auch eine kugelige Form. Sie können ebenfalls Mikrokügelchen genannt werden. Ferner werden die erfindungsgemäßen Teilchen trocken und ohne Verwendung irgendwelcher Lösungsmittel verarbeitet.

Die Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung trocken verarbeiteter Teilchen von im wesentlichen kugelförmiger Form, bestehend aus einem aktiven Bestandteil, der in ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt eingearbeitet ist, bereit, wobei das genannte Verfahren umfaßt:

- Zumischen unter Rühren des genannten biokompatiblen Polymeren und des genannten aktiven Bestandteils entweder in einer festen oder flüssigen Form und, bezogen auf die Menge des genannten biokompatiblen Polymeren, in geeigneten Anteilen in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und der genannte aktive Bestandteil und das biokompatible Polymere in der genannten flüssigen homogenen Trägerphase unlöslich sind.
- sodann Beibehalten des Rührens bis zur Bildung von biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und bis zur vollständigen Einarbeitung des aktiven Bestandteils in dieselben, bis der erforderliche Größenbereich der Mikrokügelchen erreicht ist, wobei die Verarbeitungstemperatur oberhalb der Glas-temperatur des biokompatiblen Polymeren liegt; und
- schließlich Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen.

Erfindungsgemäß kann das Verfahren zur Herstellung trocken verarbeiteter Teilchen die folgende Stufen-sequenz umfassen:

- Zumischen unter Rühren einer Phase, die ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt enthält, in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die genannte Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und das genannte biokompatible Polymere in der genannten Trägerphase unlöslich ist.
- das so erhaltene Gemisch unter Rühren auf eine Temperatur oberhalb der Glas-temperatur des biokompatiblen Polymeren bringen, wobei ein geeignetes Heiz- oder Kühlmittel verwendet wird.
- Beibehalten des Rührens, bis sich die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen innerhalb des erforderlichen Größenbereiches bilden.
- anschließend Zugabe unter Rühren bei einer Temperatur oberhalb der Glas-temperatur des bio-

kompatiblen Polymeren eines aktiven Bestandteils, der in der homogenen flüssigen Trägerphase unlöslich ist, entweder in fester oder flüssiger Form und, bezüglich der Menge des biokompatiblen Polymeren, in geeigneten Anteilen.

— Beibehalten des Rührens, um die schrittweise Einarbeitung des aktiven Bestandteils in die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen zu ermöglichen, bis eine vollständige Absorption derselben erreicht wird, anschließend Stoppen des Rührens und Kühlen des Gemisches.

— schließlich nach Zugabe eines geeigneten Waschmediums, das weder ein Lösungsmittel für das biokompatible Polymere noch für den aktiven Bestandteil ist, dann Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen durch Filtrieren und Sieben und gegebenenfalls Unterziehen der Teilchen einer Sterilisationsstufe.

Erfindungsgemäß kann das Verfahren zur Herstellung trocken verarbeiteter Teilchen alternativ die folgende Stufen-sequenz umfassen:

— Zumischen unter Rühren einer Phase, die einen aktiven, bei der Verarbeitungstemperatur thermostabilen Bestandteil enthält, in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und der genannte aktive Bestandteil in der genannten Trägerphase unlöslich ist.

— das so erhaltene Gemisch auf eine Temperatur oberhalb der Glas-temperatur eines biokompatiblen Polymeren von hohem Schmelzpunkt bringen, das in der folgenden Stufe zugegeben werden soll, während ein geeignetes Heiz- oder Kühlmittel verwendet wird.

— anschließend Zugabe unter Rühren bei einer Temperatur oberhalb der Glas-temperatur des biokompatiblen Polymeren eines biokompatiblen Polymeren in den hinsichtlich der Menge des aktiven Bestandteils geeigneten Anteilen, wobei das genannte Polymere ebenfalls in der homogenen flüssigen Trägerphase unlöslich ist.

— Beibehalten des Rührens, um die Bildung der biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und die stufenweise Einarbeitung des aktiven Bestandteils in die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen zu ermöglichen, bis derselbe vollständig absorbiert worden ist, anschließend Stoppen des Rührens und Abkühlen des Gemisches.

— schließlich nach Zugabe eines geeigneten Waschmediums, das weder für das biokompatible Polymer noch für den aktiven Bestandteil ein Lösungsmittel ist, Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen durch Filtrieren und Sieben und gegebenenfalls Unterziehen der Teilchen einer Sterilisationsstufe.

Gemäß einer weiteren Alternative kann das erfindungsgemäße Verfahren die folgende Stufen-sequenz umfassen:

- Zumischen unter Rühren einer Phase, die ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt enthält, eines aktiven, bei der Verarbeitungstemperatur thermostabilen Bestandteils in geeigneten Anteilen bezüglich der Menge des biokompatiblen

Polymeren in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und das genannte biokompatible Polymer und der aktive Bestandteil in der genannten Trägerphase unlöslich sind,

— das so erhaltene Gemisch auf eine Temperatur oberhalb der Glas temperatur des biokompatiblen Polymeren unter Rühren bringen, während ein geeignetes Heiz- oder Kühlmittel verwendet wird,

— Beibehalten des Rührens, um die Bildung der biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und den fortschreitenden Einbau des aktiven Bestandteils in die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen zu ermöglichen, bis derselbe vollständig absorbiert ist, anschließend Stoppen des Rührens und Abkühlen des Gemisches,

— schließlich nach Zugabe eines geeigneten Waschmediums, das weder für das biokompatible Polymere noch für den aktiven Bestandteil ein Lösungsmittel ist, Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen durch Filtrieren und Sieben und

— gegebenenfalls Unterziehen der Teilchen einer Sterilisationsstufe.

Offensichtlich sollte die Verarbeitungstemperatur deutlich unterhalb der Temperaturen liegen, bei denen sich einer der Bestandteile zersetzen kann.

Die Erfindung stellt auch erfindungsgemäß erhaltene trocken verarbeitete Teilchen bereit, wobei die genannten Teilchen von im wesentlichen kugelförmiger Form sind und aus einem Gemisch eines aktiven Bestandteils mit einem biokompatiblen Polymer von hohem Schmelzpunkt bestehen, wobei der äußere Überzug der genannten Teilchen im wesentlichen frei von dem aktiven Bestandteil ist. Schließlich stellt die Erfindung pharmazeutische Präparate bereit, die solche Teilchen enthalten. Die trocken verarbeiteten erfindungsgemäßen Teilchen können oral oder durch Injektion verabreicht werden. Für eine Verabreichung durch Injektion sollten die Teilchen vorzugsweise eine Größe von kleiner als 200 µm aufweisen. Zur Verabreichung auf oralem Weg besitzen die genannten Teilchen vorzugsweise eine Größe von 0,8 bis 5 mm.

Die Trägerphase kann wenigstens ein Homo- oder Copolymer enthalten, und ihre Zusammensetzung kann bis zu 100% desselben umfassen. Die Trägerphase kann ein Siliconöl, ein injizierbares Öl, wie Sesamöl, Erdnußöl oder Rizinusöl, sein, das durch ein geeignetes Verdickungsmittel, wie ein Stearat, verdickt werden kann.

Die Trägerphase kann ein hydrophobes oder ein hydrophiles Gel sein. Wenn der aktive Bestandteil hydrophil ist, kann das Gel vorzugsweise hydrophob sein, wie beispielsweise verdicktes Öl. Die Mikrokügelchen können durch Waschen des Gemisches mit einem geeigneten hydrophoben Waschmedium, wie beispielsweise Myristinsäureisopropylester, gewonnen werden. Ist der aktive Bestandteil hydrophob, kann das Gel vorzugsweise hydrophil sein, wie beispielsweise ein wäßriges Gel. Die Mikrokügelchen können durch Waschen des Gemisches mit einem geeigneten hydrophilen Waschmedium, wie beispielsweise mit Wasser oder einem Gemisch von Wasser und Ethanol, gewonnen werden.

Wenn jedoch Siliconöl als Trägerphase verwendet wird, besitzt der hydrophobe oder hydrophile Charakter des aktiven Bestandteils aufgrund der Unlöslichkeit des größten Teils des aktiven Bestandteils in einer solchen Phase keine Wichtigkeit.

Das erfindungsgemäß verwendete biokompatible Polymere kann ein Polysaccharid, ein Cellulosepolymer (z. B. Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Polyvinylpyrrolidon oder ein Polypeptid sein.

Das verwendete biokompatible Polymere kann alternativ ein biokompatibles und biologisch abbaubares Polymer sein, wie ein Homopolymer oder Copolymer von ε-Caprolacton, von einem denaturierten Protein, von Polyorthoestern oder Polyalkylcyanoacrylat. Das verwendete biokompatible Polymere kann alternativ ein biokompatibles oder bioresorbierbares Polymer, wie ein Homopolymer oder Copolymer von Milchsäure und Glycolsäure, sein. Ferner ist das verwendete biokompatible Polymer ein biokompatibles Polymer von hohem

Schmelzpunkt, wobei das genannte Polymere zweckmäßigerweise ein biokompatibles Polymer mit einem Schmelzpunkt oberhalb von 150°C sein kann.

Zur Herstellung der Mikrokügelchen, die ausgelegt sind, um eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteils im Verlauf eines zuvor bestimmten Zeitraums freizusetzen, ist das verwendete biokompatible Polymere vorzugsweise ein biologisch abbaubares Polymer mit einer Glas temperatur (oder Tg) zwischen 25 und 200°C und vorzugsweise zwischen 35 und 150°C. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann das biokompatible Polymere ein bioresorbierbares Polymer sein.

Erfindungsgemäß kann der aktive Bestandteil in fester oder flüssiger Form bei Raumtemperatur vorliegen. Somit wird die flüssige Form als eine flüssige Form verstanden, die mit der Trägerphase nicht mischbar ist.

Während des Verfahrens sind die Hauptparameter, die mit der Größe der Mikrokügelchen in Beziehung stehen, die Rührbedingungen, die Temperatur und Viskosität der Trägerphase.

Das Rühren kann beibehalten werden, während die Temperatur erhöht wird, oder es kann gestartet werden, wenn die Temperatur eine Temperatur oberhalb der Glas temperatur des biokompatiblen Polymeren erreicht hat. Das Rühren kann unter Verwendung verschiedener Mittel, wie eines Polytrons oder Ultraschallgenerators, erzeugt werden. Der Ultraschallgenerator umfaßt das Rühren unter Erwärmen.

Die Größe der Teilchen des biokompatiblen Polymeren, das als Ausgangsmaterial verwendet wird, ist nicht kritisch, und die Größe der Teilchen kann von etwa 300 µm bis etwa 5 mm indifferent sein. In jedem Fall wird die Größe durch das geeignete Rühren und/oder Erwärmen auf die gewünschte Größe verringert. Beispielsweise können Teilchen von 5 mm Größe unter geringem Rühren in einer hochviskosen Trägerphase erhalten werden, wohingegen Teilchen von 300 µm Größe unter kräftigem Rühren in einer Trägerphase von niedrigerer Viskosität erhalten werden können.

Die Viskosität der homogenen Trägerphase kann von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) reichen. Vorzugsweise beträgt die Viskosität 5000 bis 12 000 mPa·s (bei 25°C) und mehr bevorzugt etwa 10 000 mPa·s (bei 25°C).

Bezüglich der Stabilität der Komponenten und der verschiedenen beteiligten Parameter kann das schnelle Einarbeitungsverfahren des aktiven Bestandteils in die polymere Matrix bei einer Temperatur oberhalb von 100°C durchgeführt werden. Die Sterilisation kann somit gleichzeitig ablaufen. Offensichtlich kann die Polymermatrix zuvor sterilisiert werden: wenn die Matrix auf eine Temperatur oberhalb der Glas temperatur des biokompatiblen Polymeren aufgeheizt wird, kann die Sterilisation gleichzeitig ablaufen. Ist das Gel hydrophil, wird der Druck erhöht, um eine Dampfphase zu vermei-

den. Beispielsweise kann das Polymere innerhalb der Trägerphase in einem Autoklaven etwa 20 Minuten lang auf etwa 120°C erhitzt und dann auf die geeignete Verarbeitungstemperatur abgekühlt werden. In jedem Fall können die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Teilchen, falls nötig, durch irgendein bekanntes Verfahren, wie beispielsweise durch radioaktive Sterilisation, sterilisiert werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

Das Beispiel zeigt, daß den erfindungsgemäßen Teilchen der aktive Bestandteil auf dem äußeren homogenen Überzug fehlt.

Trägerphase: Siliconöl ( $\gamma = 10\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei 25°C)  
biokompatibles Polymer: Polylactid-Coglycolid, genannt: PLGA 50/50 (Gewichtsmittelmolekulargewichtsbereich = 40 000 bis 50 000)  
fiktiver aktiver Bestandteil: blaues hydrophiles Farbmittel, d. h. Blue Patene V — Größe der Teilchen: 10  $\mu\text{m}$ .

PLGA 50/50 wurde in einem Reaktor vorgelegt, der 100 ml Siliconöl enthält. Das PLGA-Gemisch wurde 5 Minuten lang bei Raumtemperatur unter Rühren dispergiert. Das Rühren wurde gestoppt, und das Gemisch auf 110°C erhitzt. Das Rühren wurde wieder aufgenommen und der blaue Farbstoff hinzugegeben. Das Rühren wurde 30 Minuten lang bei 125°C beibehalten, um den fiktiven aktiven Bestandteil in die trockenen Mikrokügelchen einzuarbeiten. Das Rühren wurde gestoppt, und das Gemisch wurde in einem Kühlschrank bei 20°C über Nacht abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde mit Myristinsäureisopropylester gewaschen, filtriert und getrocknet, um die blauen Teilchen zu gewinnen. Während des Waschens wurde keine Färbung in dem Siliconöl oder Waschmedium beobachtet.

Die so erhaltenen Teilchen wurden in 200 ml Wasser dispergiert, jedoch wurde keine Färbung des Wassers beobachtet. Die Teilchen wurden in Dichlormethan dispergiert und sodann mit Wasser verdünnt. Das Wasser wurde blau.

#### Beispiel 2

Trägerphase: Siliconöl ( $\gamma = 10\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei 25°C)  
biokompatibles Polymer: PLGA 50/50, gemahlen auf 200  $\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: D-Trp<sup>6</sup>-LHRH-Pamoat — Größe der Teilchen: 5 bis 10  $\mu\text{m}$ .

5 g PLGA 50/50 wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Siliconöl enthält. Die 50/50-PLGA-Teilchen wurden in dem Öl dispergiert, und das Gemisch wurde auf 80–100°C erhitzt. 0,175 g Peptidteilchen wurden sodann unter Rühren zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Peptidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang bei derselben Temperatur gerührt und sodann auf 125°C erhitzt. Das Rühren wurde sodann gestoppt, und das Gemisch wurde auf 25°C abgekühlt, mit 9 Volumina Myristinsäureisopropylester als Waschmedium verdünnt und bei 3  $\mu\text{m}$  filtriert, um 4,5 g der Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 3

Trägerphase: Siliconöl ( $\gamma = 5000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei 25°C)  
biokompatibles Polymer: PLGA 50/50, gemahlen auf 200  $\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: D-Trp<sup>6</sup>-LHRH-Acetat — Größe der Teilchen: 5 bis 10  $\mu\text{m}$ .

5 g PLGA 50/50 wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Siliconöl enthält. Die 50/50-PLGA-Teilchen wurden in dem Öl dispergiert, und das Gemisch wurde auf 80–100°C erhitzt. 0,170 g Peptidteilchen wurden sodann unter Rühren zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Peptidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang bei derselben Temperatur gerührt und sodann auf 125°C erhitzt. Das Rühren wurde sodann gestoppt, und das Gemisch wurde auf 25°C abgekühlt, mit 9 Volumina Myristinsäureisopropylester als Waschmedium verdünnt und bei 3  $\mu\text{m}$  filtriert, um 4,8 g der Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 4

Trägerphase: Siliconöl ( $\gamma = 10\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei 25°C)  
biokompatibles Polymer: PLGA 50/50, gemahlen auf 200  $\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: Somatulinpamoat — Größe der Teilchen: 5 bis 10  $\mu\text{m}$ .

5 g PLGA 50/50 wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Siliconöl enthält. Die 50/50-PLGA-Teilchen wurden in dem Öl dispergiert, und das Gemisch wurde auf 100–120°C erhitzt. 0,980 g Peptidteilchen wurden sodann unter Rühren zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Peptidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei derselben Temperatur gerührt und sodann auf 130°C erhitzt. Das Rühren wurde anschließend gestoppt, und das Gemisch wurde auf 25°C abgekühlt, mit 9 Volumina Myristinsäureisopropylester als Waschmedium verdünnt und bei 3  $\mu\text{m}$  filtriert, um 5,1 g Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 5

Trägerphase: Polyvinylpyrrolidon K60 in Wasser (45% Gew./Vol.) ( $\gamma = 10\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei 25°C)  
biokompatibles Polymer: PLGA 50/50, gemahlen auf 200  $\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: Steroide (Progesteron) — Größe der Teilchen: 5 bis 10  $\mu\text{m}$ .

8 g PLGA 50/50 wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml PVP-Gel enthält. Die 50/50-PLGA-Teilchen wurden in dem Gel dispergiert, und das Gemisch wurde auf 95°C erhitzt. 2,44 g der Progesteronteilchen wurden anschließend unter Rühren zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Steroidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei derselben Temperatur gerührt. Das Rühren wurde anschließend gestoppt, und das Gemisch wurde auf 25°C abgekühlt, mit 10 Volumina Wasser als Waschmedium verdünnt und bei 8  $\mu\text{m}$  filtriert.

um 9,96 g Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 6

Trägerphase: Siliconöl ( $\gamma = 10\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei  $25^\circ\text{C}$ )  
biokompatibles Polymer:  $\epsilon$ -Caprolactonpolymer, gemahlen auf  $200\text{ }\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: D-Trp<sup>6</sup>-LHRH-Pamoat — Größe der Teilchen: 5 bis  $10\text{ }\mu\text{m}$ .

1 g des Polymeren wurde unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Siliconöl enthielt. Die polymeren Teilchen wurden in dem Öl dispergiert, und das Gemisch wurde auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt. 37 mg der Peptidteilchen wurden sodann unter Rühren zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Peptidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 10 Minuten lang bei  $110^\circ\text{C}$  gerührt. Das Rühren wurde sodann gestoppt, und das Gemisch wurde auf  $25^\circ\text{C}$  abgekühlt, mit 9 Volumina Myristinsäureisopropylester als Waschmedium verdünnt und bei  $3\text{ }\mu\text{m}$  filtriert, um 0,952 g Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 7

Trägerphase: Aluminiumstearat in Sesamöl (4% Gew./Vol.) ( $\gamma = 12\,500\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei  $25^\circ\text{C}$ )  
biokompatibles Polymer: PLGA 50/50, gemahlen auf  $200\text{ }\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: Triptorelinpamoat — Größe der Teilchen: 5 bis  $10\text{ }\mu\text{m}$ .

10 g PLGA 50/50 wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Al-Stearat in Sesamöl enthielt. Die 50/50-PLGA-Teilchen wurden in dem Gel dispergiert, und das Gemisch wurde auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. 0,638 g Peptidteilchen wurden sodann unter Rühren mit 100 mg Sorbitanfettsäureester zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Peptidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang bei  $120^\circ\text{C}$  gerührt. Das Rühren wurde anschließend gestoppt, und das Gemisch wurde auf  $25^\circ\text{C}$  abgekühlt, mit 20 Volumina Ethanol als Waschmedium verdünnt und bei  $8\text{ }\mu\text{m}$  filtriert, um 9,2 g Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 8

Trägerphase: Aluminiumstearat in Sesamöl (4% Gew./Vol.) ( $\gamma = 12\,500\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei  $25^\circ\text{C}$ )  
biokompatibles Polymer: Poly- $\epsilon$ -Caprolacton, gemahlen auf  $200\text{ }\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: Triptorelinpamoat — Größe der Teilchen: 5 bis  $10\text{ }\mu\text{m}$ .

10 g Poly- $\epsilon$ -Caprolacton wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Al-Stearat in Sesamöl enthielt. Die Poly- $\epsilon$ -Caprolactonteilchen wurden in dem Gel dispergiert, und das Gemisch wurde auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. 0,638 g Peptidteilchen wurden sodann unter Rühren mit 100 mg Span 80 zugegeben. Der fortschreitende Einbau der Peptidteilchen in die Polymerteilchen und/oder an der Oberfläche derselben kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei  $120^\circ\text{C}$

gerührt. Das Rühren wurde sodann gestoppt, und das Gemisch wurde auf  $25^\circ\text{C}$  abgekühlt, mit 20 Volumina Ethanol als Waschmedium verdünnt und bei  $8\text{ }\mu\text{m}$  filtriert, um 8,7 g Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 9

Trägerphase: Siliconöl ( $\gamma = 10\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei  $25^\circ\text{C}$ )  
biokompatibles Polymer: PLGA 75/25, gemahlen auf  $200\text{ }\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: Tiliquinol (antibakteriell) — Größe der Teilchen: 5 bis  $10\text{ }\mu\text{m}$ .

8 g PLGA 75/25 und 1,23 g Tiliquinol-Teilchen wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Siliconöl enthielt. Das Gemisch wurde auf  $80-100^\circ\text{C}$  erhitzt. Die fortschreitende Bildung von Mikrokügelchen und der Einbau der Tiliquinol-Teilchen in die genannten Mikrokügelchen kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei derselben Temperatur gerührt. Das Rühren wurde sodann gestoppt, und das Gemisch wurde auf  $25^\circ\text{C}$  abgekühlt, mit 9 Volumina Myristinsäureisopropylester als Waschmedium verdünnt und bei  $8\text{ }\mu\text{m}$  filtriert, um 8,25 g Teilchen zu ergeben.

#### Beispiel 10

Trägerphase: Aluminiumstearat in Sesamöl (4% Gew./Vol.) ( $\gamma = 12\,500\text{ mPa}\cdot\text{s}$  bei  $25^\circ\text{C}$ )  
biokompatibles Polymer: PLGA 75/25, gemahlen auf  $200\text{ }\mu\text{m}$   
aktiver Bestandteil: Tiliquinol (antibakteriell) — Größe der Teilchen: 5 bis  $10\text{ }\mu\text{m}$ .

2,16 g Tiliquinol-Teilchen wurden unter Rühren in einem Reaktor vorgelegt, der 500 ml Al-Stearat in Sesamöl enthielt. Die Tiliquinol-Teilchen wurden in dem Gel dispergiert, und das Gemisch wurde auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. 10 g PLGA 75/25 wurden sodann unter Rühren hinzugegeben. Die fortschreitende Bildung von Mikrokügelchen und der Einbau der Tiliquinol-Teilchen in die genannten Mikrokügelchen kann beobachtet werden. Das Gemisch wurde 25 Minuten lang bei derselben Temperatur gerührt. Das Rühren wurde sodann gestoppt, und das Gemisch wurde auf  $25^\circ\text{C}$  abgekühlt, mit 20 Volumina Ethanol als Waschmedium verdünnt und bei  $1\text{ mm}$  filtriert, um 11,3 g Teilchen zu ergeben.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von trocken verarbeiteten Teilchen von im wesentlichen kugelförmiger Form, bestehend aus einem aktiven Bestandteil, der in ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt eingebaut ist, wobei das genannte Verfahren umfaßt:

— Zumischen unter Rühren des genannten biokompatiblen Polymeren und des genannten aktiven Bestandteils entweder in fester oder flüssiger Form und, bezogen auf die Menge des genannten biokompatiblen Polymeren, in geeigneten Anteilen in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis  $15\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$  (bei  $25^\circ\text{C}$ ) aufweist und der genannte aktive Bestandteil und das biokompatible Polymere in der genannten flüssigen ho-

mogenen Trägerphase unlöslich sind,

- sodann Beibehalten des Rührens bis zur Bildung von biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und bis zur vollständigen Einarbeitung des aktiven Bestandteils in dieselben, bis der erforderliche Größenbereich der Mikrokügelchen erreicht ist, wobei die Verarbeitungstemperatur oberhalb der Glasstemperatur des biokompatiblen Polymeren liegt; und
- schließlich Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen.

## 2. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend

- Zumischen unter Rühren einer Phase, die ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt enthält, in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die genannte Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und das genannte biokompatible Polymere in der genannten Trägerphase unlöslich ist,
- das so erhaltene Gemisch unter Rühren auf eine Temperatur oberhalb der Glasstemperatur des biokompatiblen Polymeren bringen, wobei ein geeignetes Heiz- oder Kühlmittel verwendet wird,
- Beibehalten des Rührens, bis sich die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen innerhalb des erforderlichen Größenbereiches bilden,
- anschließend Zugabe unter Rühren bei einer Temperatur oberhalb der Glasstemperatur des biokompatiblen Polymeren eines aktiven Bestandteils, der in der homogenen flüssigen Trägerphase unlöslich ist, entweder in fester oder flüssiger Form und, bezüglich der Menge des biokompatiblen Polymeren, in geeigneten Anteilen,
- Beibehalten des Rührens, um die schrittweise Einarbeitung des aktiven Bestandteils in die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen zu ermöglichen, bis eine vollständige Absorption derselben erreicht wird, anschließend Stoppen des Rührens und Kühlen des Gemisches,
- schließlich nach Zugabe eines geeigneten Waschmediums, das weder ein Lösungsmittel für das biokompatible Polymere noch für den aktiven Bestandteil ist, Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen durch Filtrieren und Sieben und
- gegebenenfalls Unterziehen der Teilchen einer Sterilisationsstufe.

## 3. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend

- Zumischen unter Rühren einer Phase, die einen aktiven, bei der Verarbeitungstemperatur thermostabilen Bestandteil enthält, in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die genannte Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und der genannte aktive Bestandteil in der genannten Trägerphase unlöslich ist,
- das so erhaltene Gemisch auf eine Temperatur oberhalb der Glasstemperatur eines biokompatiblen Polymeren von hohem Schmelzpunkt bringen, das in der folgenden Stufe zugegeben werden soll, während ein geeignetes Heiz- oder Kühlmittel verwendet wird,

— anschließend Zugabe unter Rühren bei einer Temperatur oberhalb der Glasstemperatur des biokompatiblen Polymeren, eines biokompatiblen Polymeren in den geeigneten Anteilen hinsichtlich der Menge des aktiven Bestandteils, wobei das genannte Polymere ebenfalls in der homogenen flüssigen Trägerphase unlöslich ist,

— Beibehalten des Rührens, um die Bildung der biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und die stufenweise Einarbeitung des aktiven Bestandteils in die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen zu ermöglichen, bis derselbe vollständig absorbiert ist, anschließend Stoppen des Rührens und Abkühlen des Gemisches,

— schließlich nach Zugabe eines geeigneten Waschmediums, das weder für das biokompatible Polymer noch für den aktiven Bestandteil ein Lösungsmittel ist, Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen durch Filtrieren und Sieben und

— gegebenenfalls Unterziehen der Teilchen einer Sterilisationsstufe.

## 4. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend

— Zumischen unter Rühren einer Phase, die ein biokompatibles Polymer von hohem Schmelzpunkt enthält, eines aktiven, bei der Verarbeitungstemperatur thermostabilen Bestandteils in geeigneten Anteilen bezüglich der Menge des biokompatiblen Polymeren in eine nicht mischbare homogene flüssige Trägerphase, wobei die genannte Trägerphase eine Viskosität von 3000 bis 15 000 mPa·s (bei 25°C) aufweist und das genannte biokompatible Polymere und der aktive Bestandteil in der genannten Trägerphase unlöslich sind,

— das so erhaltene Gemisch auf eine Temperatur oberhalb der Glasstemperatur des biokompatiblen Polymeren unter Rühren bringen, während ein geeignetes Heiz- oder Kühlmittel verwendet wird,

— Beibehalten des Rührens, um die Bildung der biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen und den fortschreitenden Einbau des aktiven Bestandteils in die biokompatiblen polymeren Mikrokügelchen zu erreichen, bis derselbe vollständig absorbiert ist, anschließend Stoppen des Rührens und Abkühlen des Gemisches,

— schließlich nach Zugabe eines geeigneten Waschmediums, das weder für das biokompatible Polymer noch für den aktiven Bestandteil ein Lösungsmittel ist, Gewinnen der so erhaltenen Mikrokügelchen durch Filtrieren und Sieben und

— gegebenenfalls Unterziehen der Teilchen einer Sterilisationsstufe.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Viskosität der Trägerphase 5000 bis 12 000 mPa·s (bei 25°C) beträgt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem die Viskosität der Trägerphase etwa 10 000 mPa·s (bei 25°C) beträgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Trägerphase ein hydrophobes Gel ist.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem das hydrophobe Gel ein verdicktes Öl ist.

9. Verfahren nach einem Anspruch von 1 bis 4, bei dem die Trägerphase ein hydrophiles Gel ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem das hydrophile Gel ein wäßriges Gel ist.
11. Verfahren nach einem Anspruch von 1 bis 7, bei dem die Trägerphase Siliconöl ist. 5
12. Verfahren nach einem Anspruch von 1 bis 11, bei dem das biokompatible Polymere ein biologisch abbaubares Polymer mit einer Glastemperatur zwischen 25 und 200°C ist. 10
13. Verfahren nach einem Anspruch von 1 bis 12, bei dem das biokompatible Polymer ein biologisch abbaubares Polymer mit einem Schmelzpunkt oberhalb von 150°C ist.
14. Trocken verarbeitete Teilchen, erhalten durch 15  
die Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 13, wobei die genannten Teilchen im wesentlichen von kugelförmiger Form sind und aus einem Gemisch aus einem aktiven Bestandteil mit einem biokompatiblen Polymeren mit hohem Schmelzpunkt bestehen, wobei der äußere Überzug der genannten Teilchen im 20  
wesentlichen frei von dem aktiven Bestandteil ist.
15. Teilchen nach Anspruch 14, wobei die genannten Teilchen ausgelegt sind, um eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteils im Verlauf eines 25  
zuvor bestimmten Zeitraumes freizusetzen.
16. Pharmazeutische Präparate, die die Teilchen nach den Ansprüchen 14 oder 15 in einem Gemisch mit einem therapeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthalten, der für den 30  
gewählte Verabreichungsweg geeignet ist.

35

40

45

50

55

60

65